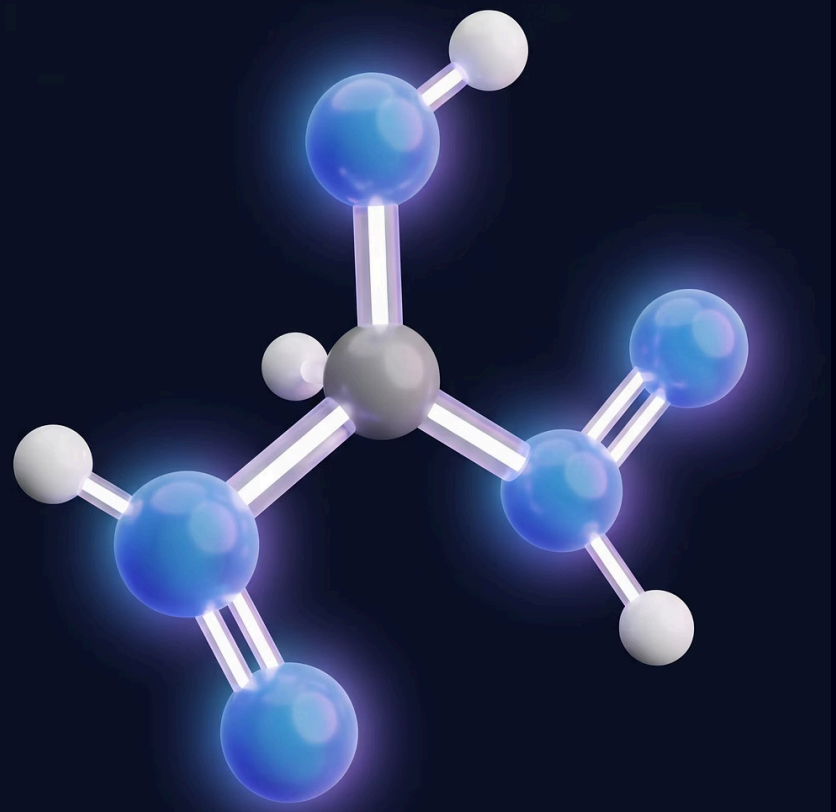
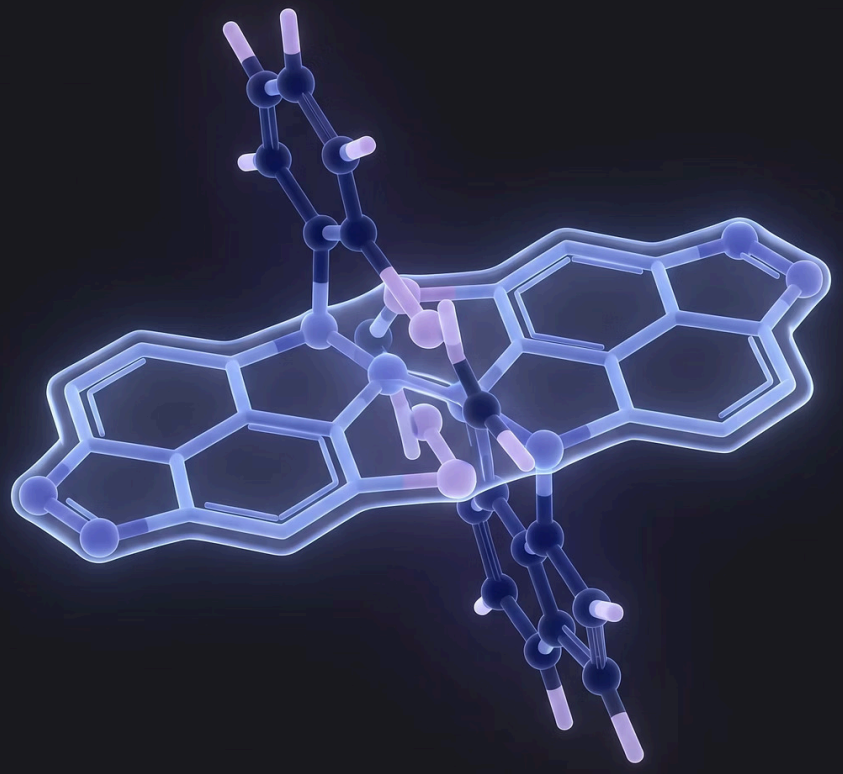


Karboksilik Asitler ve Nitriller

Yapısal Mimari, İsimlendirme ve Fiziksel Özelliklerin Analizi

DERS SUNUMU TERADİGMA



Karboksil Grubu: İki Fonksiyonun Birleşimi

Karboksil grubu (-COOH), karbonil (>C=O) ve hidroksil (-OH) gruplarının aynı karbon atomu üzerinde bir araya getirilmesiyle oluşturulmuş özgün bir yapıdır.

Emergent Özellikler

Bileşenlerinin özelliklerinden tamamen farklı, **emergent** (zuhur eden) özellikler taşır.

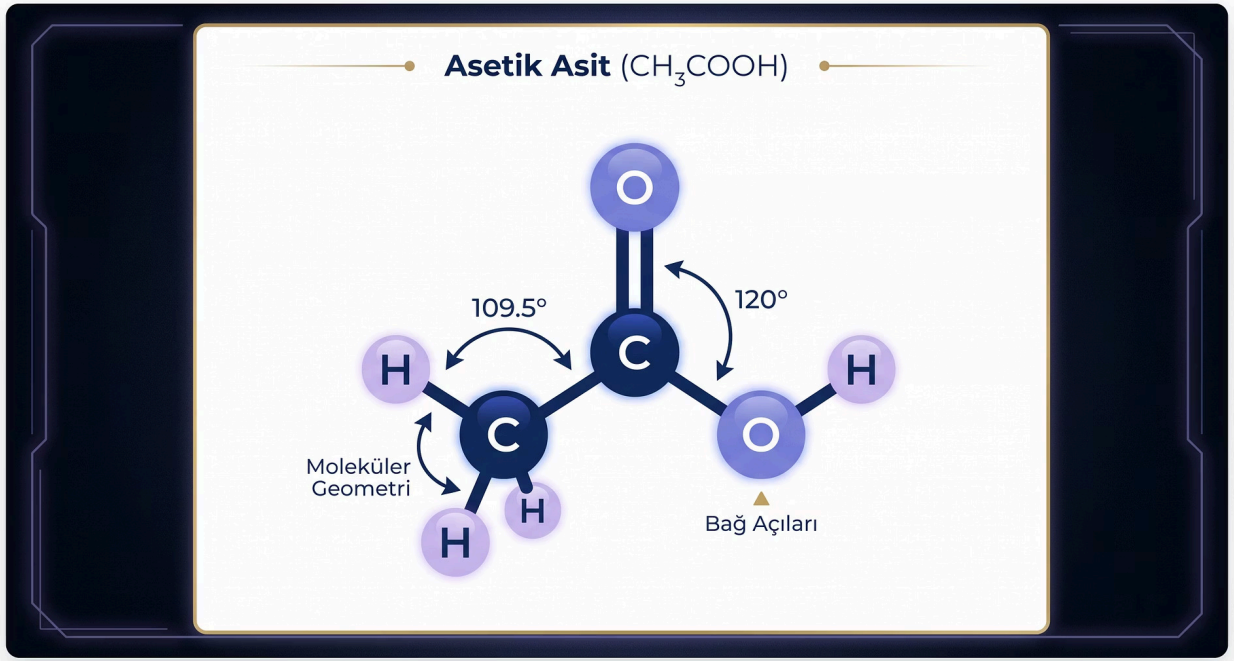
sp^2 Hibritleşmesi

Karbonil karbonu sp^2 hibritleşmesine sahip kılınmıştır; bu durum gruba düzlemsel (planar) geometri kazandırır.

Biyolojik Uyum

Düzlemsellik, biyolojik reseptörlere "anahtar-kilit" uyumuyla bağlanmayı mümkün kılan kritik bir tasarım ögesidir.

Geometrik Hassasiyet: Mikrodalga Spektroskopisi Verileri



Asetik asit (CH_3COOH) üzerinde mikrodalga spektroskopisiyle ölçülen bağ açıları, moleküler kararlılık için hassas bir denge üzerine kurulduğunu ortaya koymaktadır.

Bu "sapma", sterik etkiler ve elektronik yoğunluk dağılımı neticesinde belirlenmiş ince bir dengedir. Bu açılar molekülün dipol momentini ve dolayısıyla hidrojen bağı potansiyelini doğrudan etkiler.

O=C-O Bağ Açısı

Yaklaşık **122 derece**

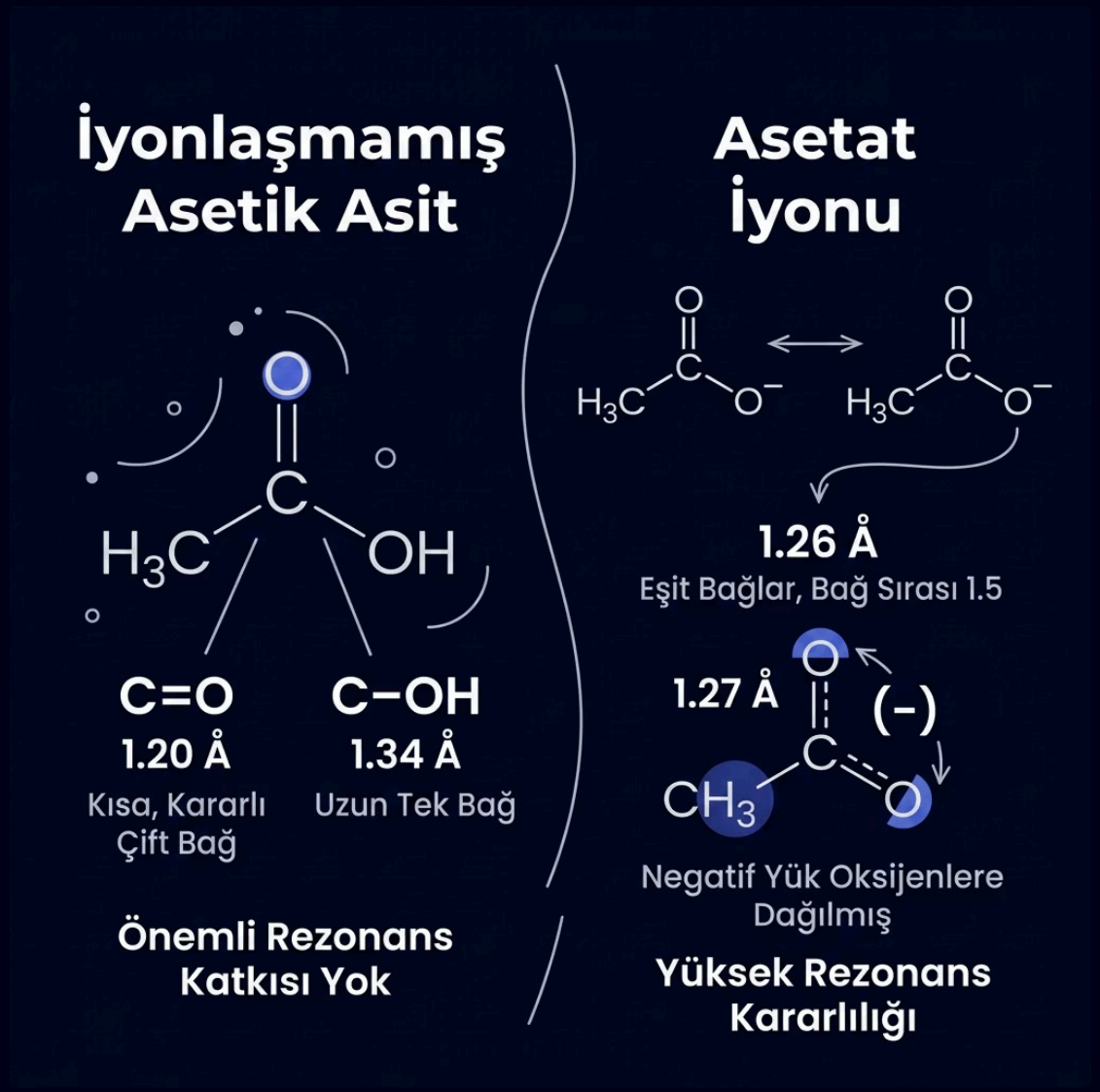
C-C=O Bağ Açısı

Yaklaşık **119 derece**

Rezonans: Yükün Eşit Dağıtılması

İyonlaşmamış asetik asitte iki farklı C-O bağı mevcuttur:

Asetat iyonunda ise negatif yük her iki oksijen arasında eşit olarak dağıtılır; X-ışını kristalografisiyle her iki C-O bağının **1.26–1.27 Å** olduğu ölçülmüştür. Bu değer, tek bağ ile çift bağın tam ortalamasıdır.



C=O (çift bağ) Yaklaşık **1.20 Å** — kısa ve güçlü	C-OH (tek bağ) Yaklaşık **1.34 Å** — daha uzun ve zayıf

Rezonansın Biyolojik Önemi

Delokalizasyon yalnızca bir geometrik denge değil; hayatın işleyişi için zorunlu kılınmış bir mekanizmadır.

10^{11} Kat Daha Asidik

Rezonans kararlılığı, karboksilik asitleri alkollerden yaklaşık **10^{11} kat** daha asidik kılar (pKa ≈ 4.76'ya karşın pKa ≈ 16)

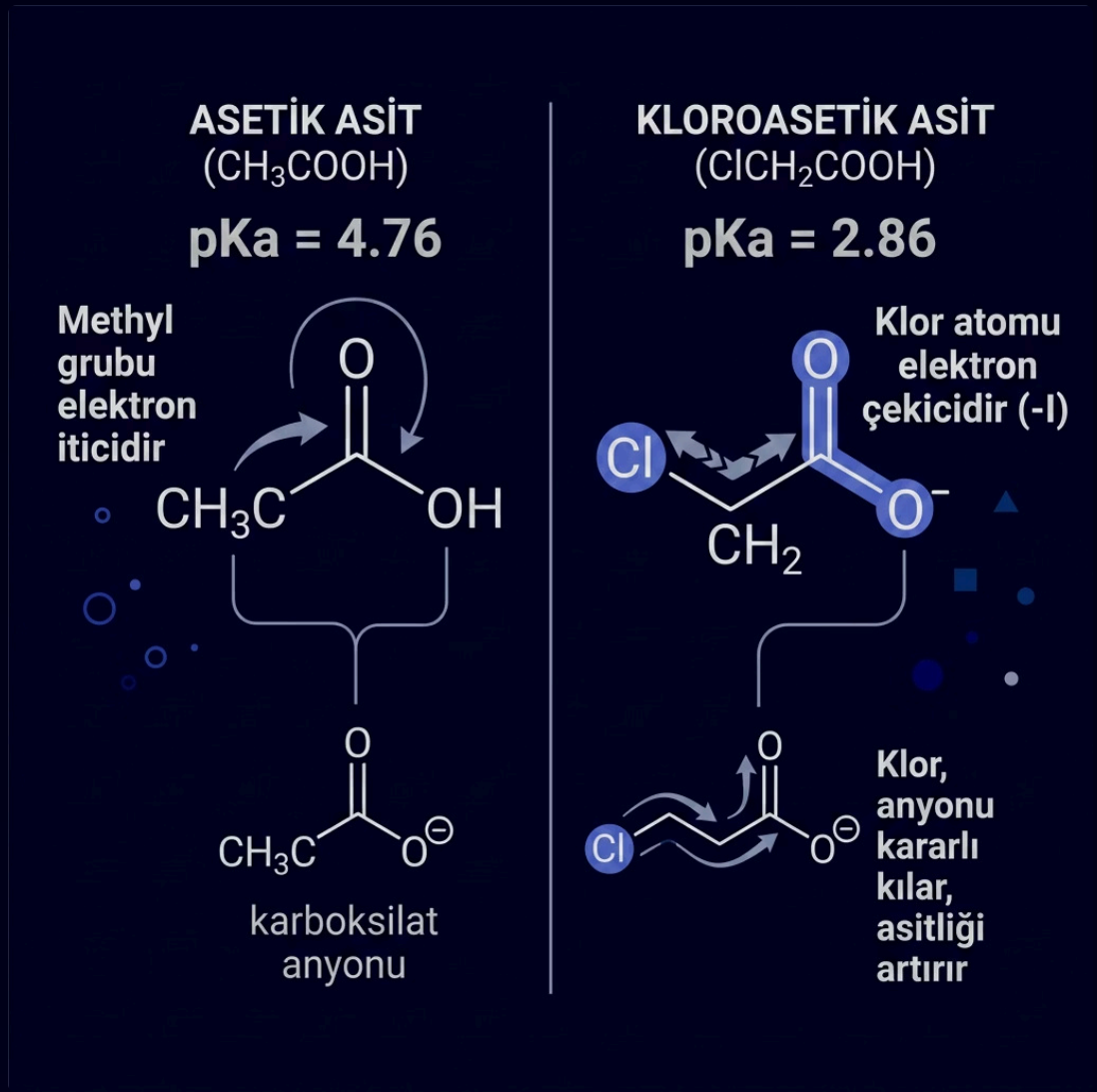
Yük Dağılımı

Alkollerde negatif yük tek oksijende hapsolur; karboksilik asitlerde iki atom arasında gezdirilir

Protein Katlanması

Bu mekanizma olmaksızın amino asitler fizyolojik pH'da iyonlaşamaz, proteinler üç boyutlu yapılarını kazanamazdı

İndüktif Etki: Uzaktan Asitlik Kontrolü



Karboksilik asitlerin asitlik kuvveti, molekülün diğer ucundaki atomların yerleştirilme biçimine göre hassas biçimde ayarlanmaktadır.

- Elektronegatif atomlar sigma bağları üzerinden elektron yoğunluğunu çeker; karboksilat anyonunu daha da kararlı kılar
- Asetik asit (pKa = 4.76) yapısına bir klor atomu eklendiğinde (kloroasetik asit) pKa değeri **2.86'ya** düşer
- İlaç tasarımında bu mekanizma aracılığıyla çözünme, emilme ve hedef reseptöre bağlanma oranları hassas biçimde ayarlanabilmektedir

İsimlendirmenin Tarihsel Arka Planı

Karboksilik asitlerin trivial isimleri, bu moleküllerin insanlığa sunulduğu kaynaklara işaret eder.

1. **Formik Asit**

   Lat. *formica* — karınca: ilk kez karıncaların damıtılmasıyla elde edilmiştir

2. **Asetik Asit**

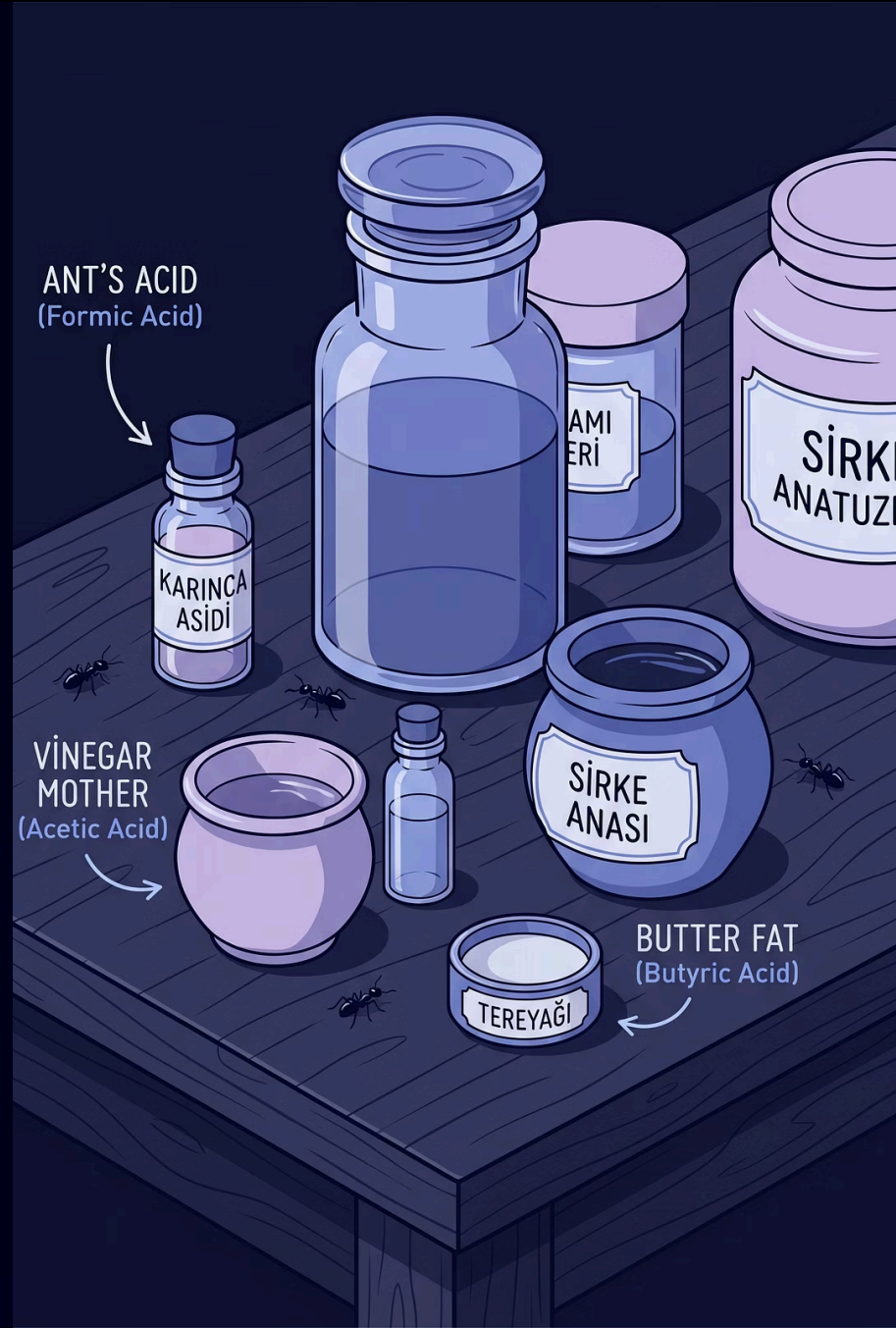
   Lat. *acetum* — sirke: gıda koruyucu ve lezzet verici sirkenin aktif maddesidir

3. **Bütrik Asit**

   Lat. *butyrum* — tereyağı: sütün fermentasyonuyla ortaya çıkar; kendine has keskin kokusuyla tanınır

4. **Valerik Asit**

   Lat. *valeriana* — kedi otu: kedi otu bitkisinin köklerinden elde edilir



IUPAC Sistemi: Sayısal Düzenin Kimyasal Dile Dökülmesi

Karbon zincirinin uzunluğuna dayalı matematiksel isimlendirme sistemi (Metanoik, Etanoik, Propanoik asit...) karmaşıklık arttıkça tutarlı bir düzen sunmaktadır.

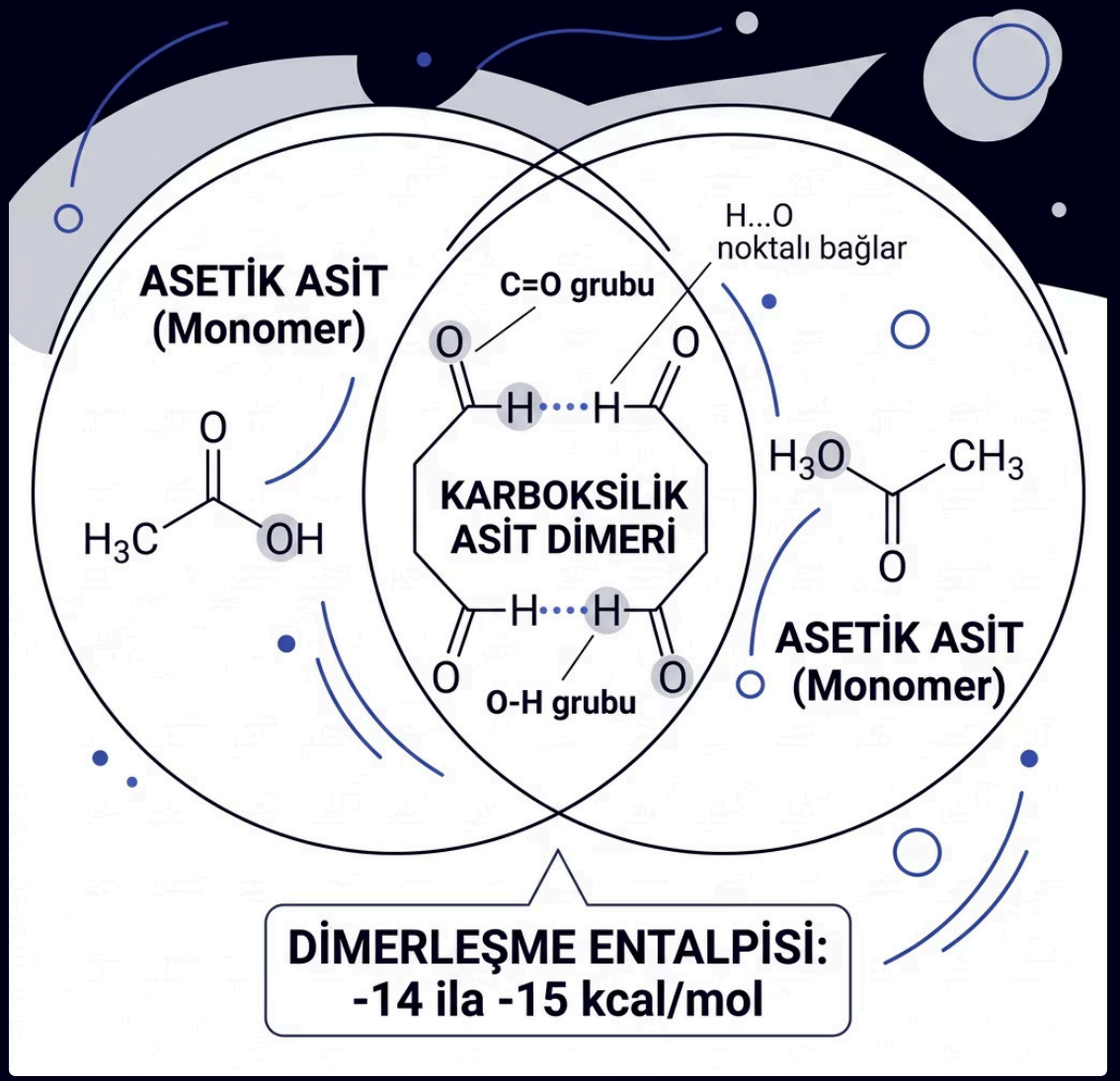
→ Öngörülebilir Düzen

Karbon atomu sayısı arttıkça fiziksel özellikler (erime/kaynama noktası, çözünürlük) öngörülebilir bir nizam içinde değişir

→ Evrensel Yansıma

Bu düzenlilik, kâinattaki sayısal nizamın moleküler düzeydeki yansımasıdır

Dimerleşme: Moleküler Düzeyde Dayanışma



Karboksilik asit molekülleri birbirlerine iki adet hidrojen bağı üzerinden bağlanarak 8 üyeli kararlı bir halka oluştururlar.

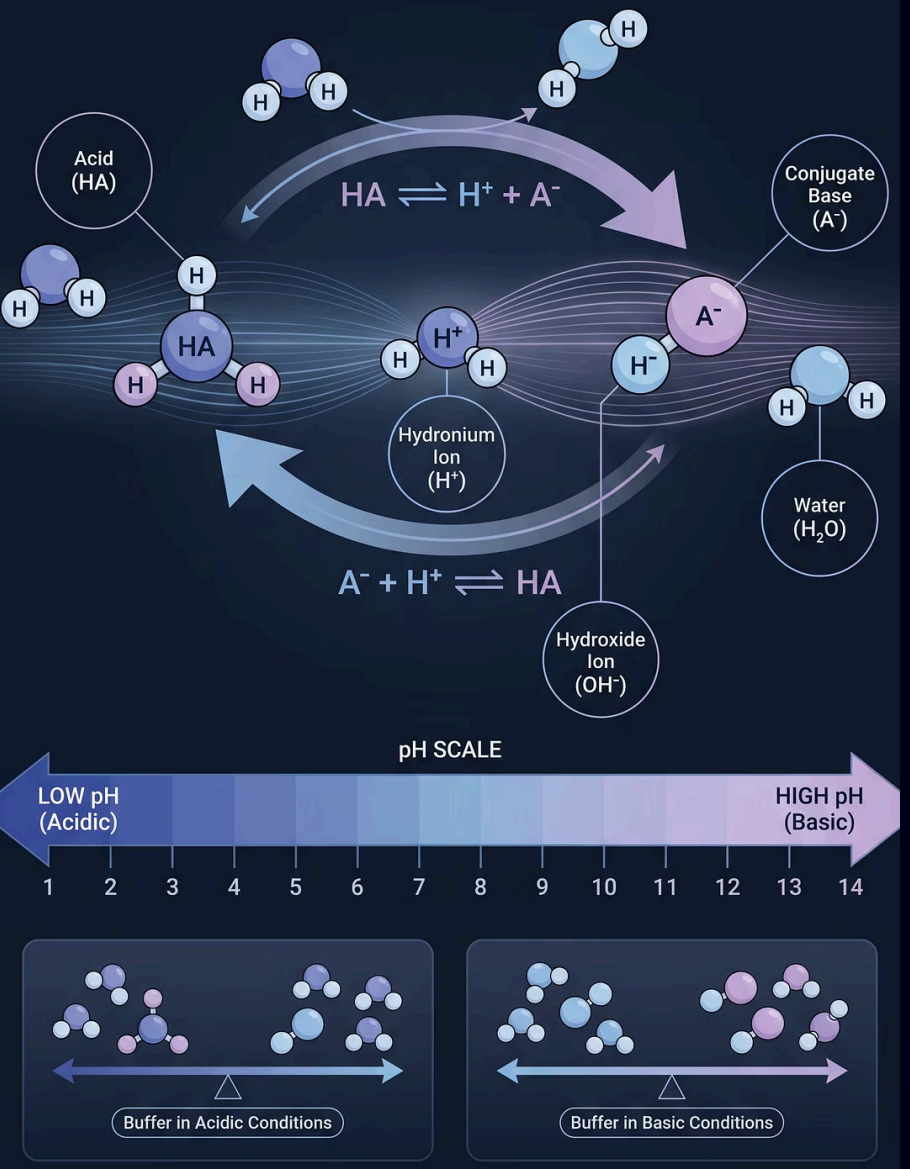
Uçucu olması beklenen küçük asitler, bu sayede oda sıcaklığında sıvı halde kalmakta ve biyolojik sistemlerde kullanılabilir hale gelmektedir.

Kaynama Noktası Karşılaştırması

Asetik asit (60 g/mol) → **118 °C**
1-propanol (benzer ağırlık) → **97 °C**

Dimerleşme Entalpisi

Gaz fazında yaklaşık **-14 ila -15 kcal/mol** olarak ölçülmüştür



Çözünürlük ve pKa: Hayatın Tampon Mekanizması

Karboksilik asitlerin çözünürlük ve asitlik profili, biyolojik sistemlerde işlev görecek biçimde belirlenmiştir.

Zincir Uzunluğu ve Çözünürlük

1–4 karbonlu asitler su ile her oranda karışır; zincir uzadıkça hidrofobik karakter baskın gelir

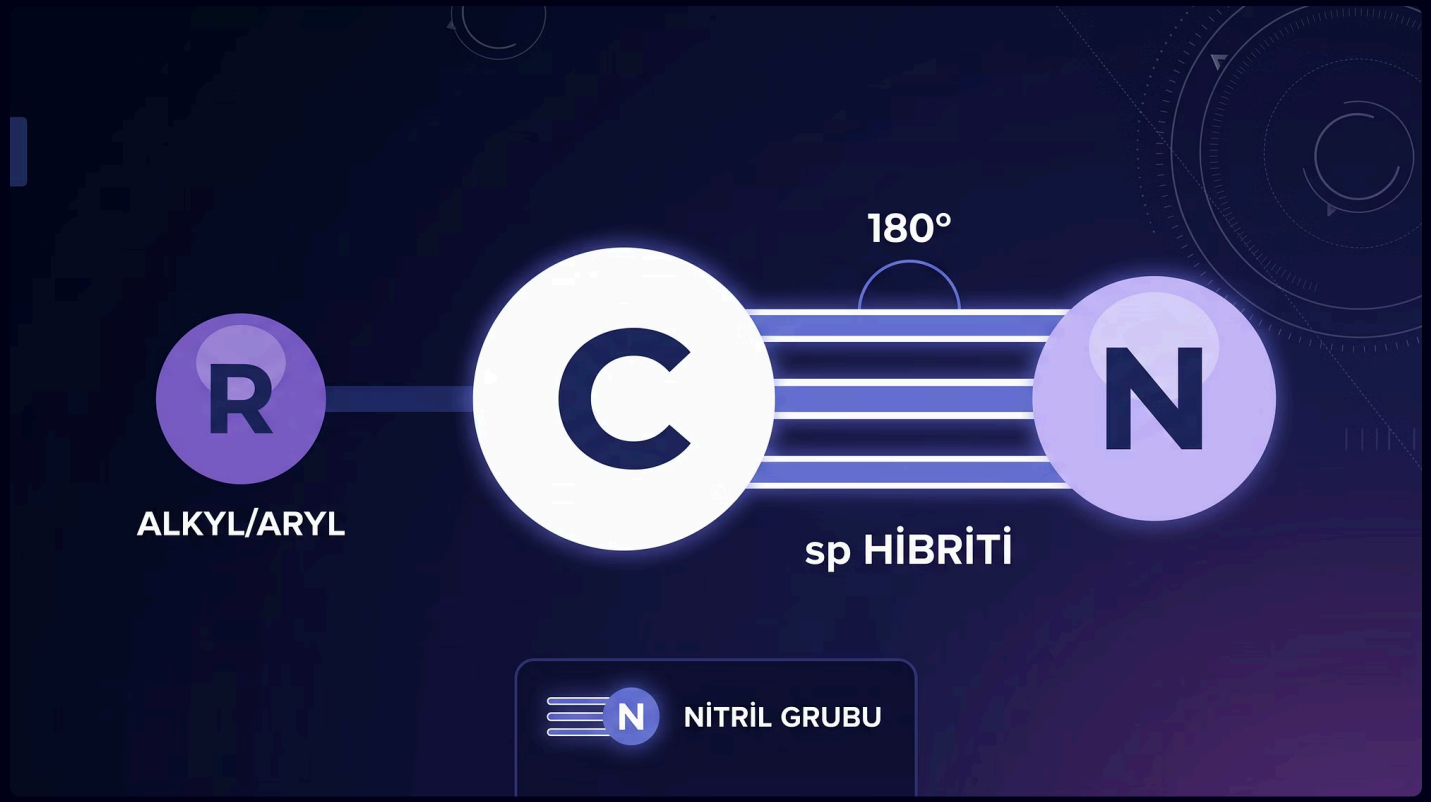
Biyolojik Tamponlama

Zayıf asit karakteri (pKa ≈ 4–5), biyolojik tamponlama sistemlerinin temelini oluşturur

Enzim Katalizi Anahtarı

Protein içindeki hidrofobik ceplere gömülen karboksil gruplarının pKa'sı çevresel etkilere göre değişebilir; bu durum enzimlerin katalitik aktivitesini denetleyen bir anahtar görevi görür

Nitrillerin Doğrusal Geometrisi



Nitrillerde (-C≡N) karbon ve azot atomları sp hibritleşmesine sahip kılınmıştır; bu durum moleküle 180 derecelik kusursuz bir doğrusallık kazandırır.

C-N Bağ Uzunluğu

Yaklaşık **1.16 Å** ile son derece kısadır

Üçlü Bağ Yapısı

Bir sigma ve iki pi bağından oluşur

Enzim Uyumu

Bu "doğrusal ok" yapısı, enzimlerin dar aktif bölgelerine nüfuz edebilmek için ideal geometri sunar; DPP-4 inhibitörleri bu tasarımın somut örneğidir

Nitrillerin Dipol Momenti

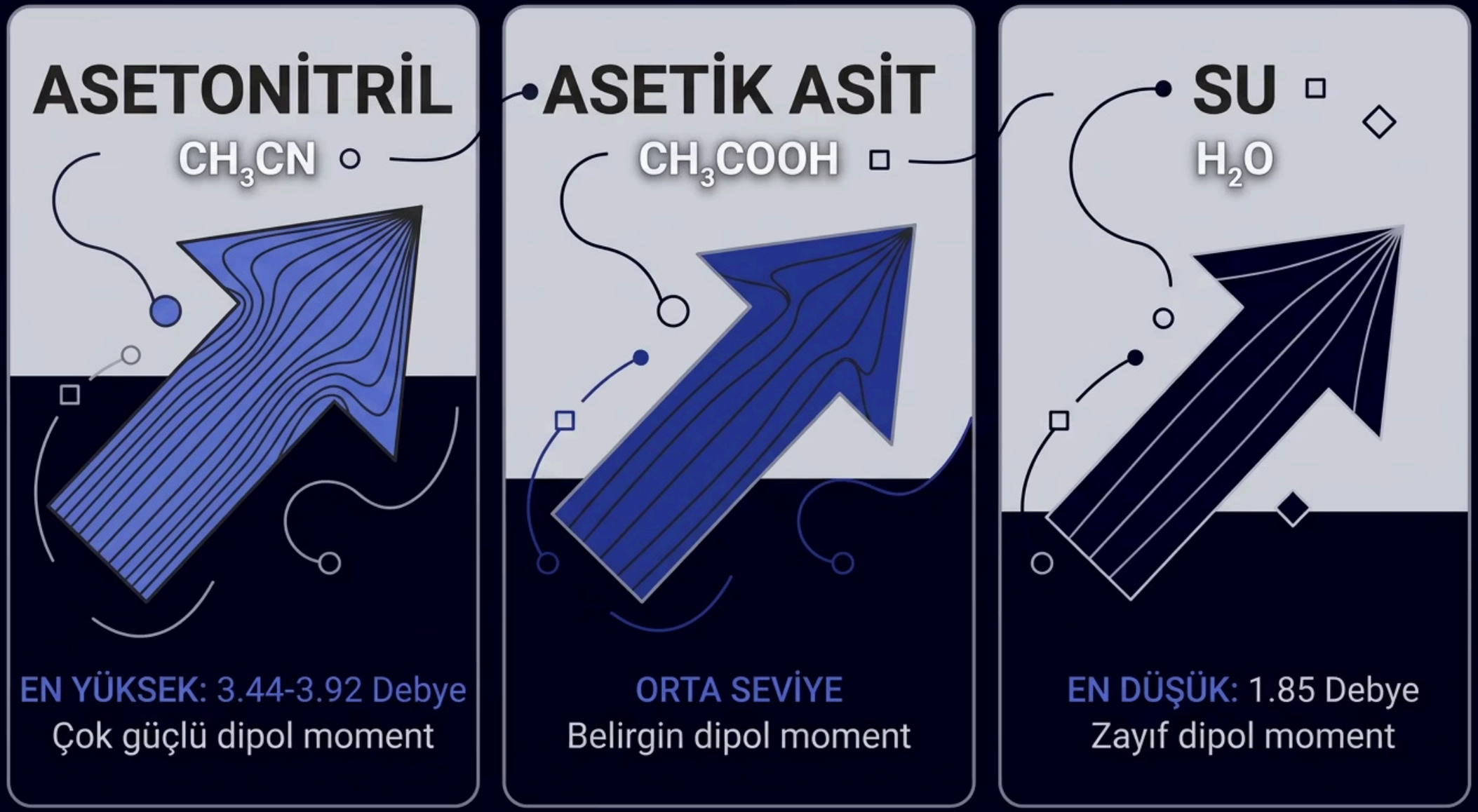
Azotun yüksek elektronegatifliği nedeniyle siyano grubu, güçlü bir elektrostatik alan oluşturur.

3.92 D

Asetonitril Dipol Momenti

3.44–3.92 Debye aralığında ölçülmüştür

Bu değer, su ve asetik asidin dipol momentinden belirgin biçimde yüksektir. Biyolojik ortamda bu güçlü elektrostatik alan, hedef proteinin ilacı "tanımasını" sağlayan bir sinyal işlevi görür.



Spektroskopi: Moleküler İmzayı Okumak

Her molekül, yapısındaki bağların titreşim frekanslarıyla kendine özgü bir spektroskopik kimlik taşır.

Karboksilik Asitler

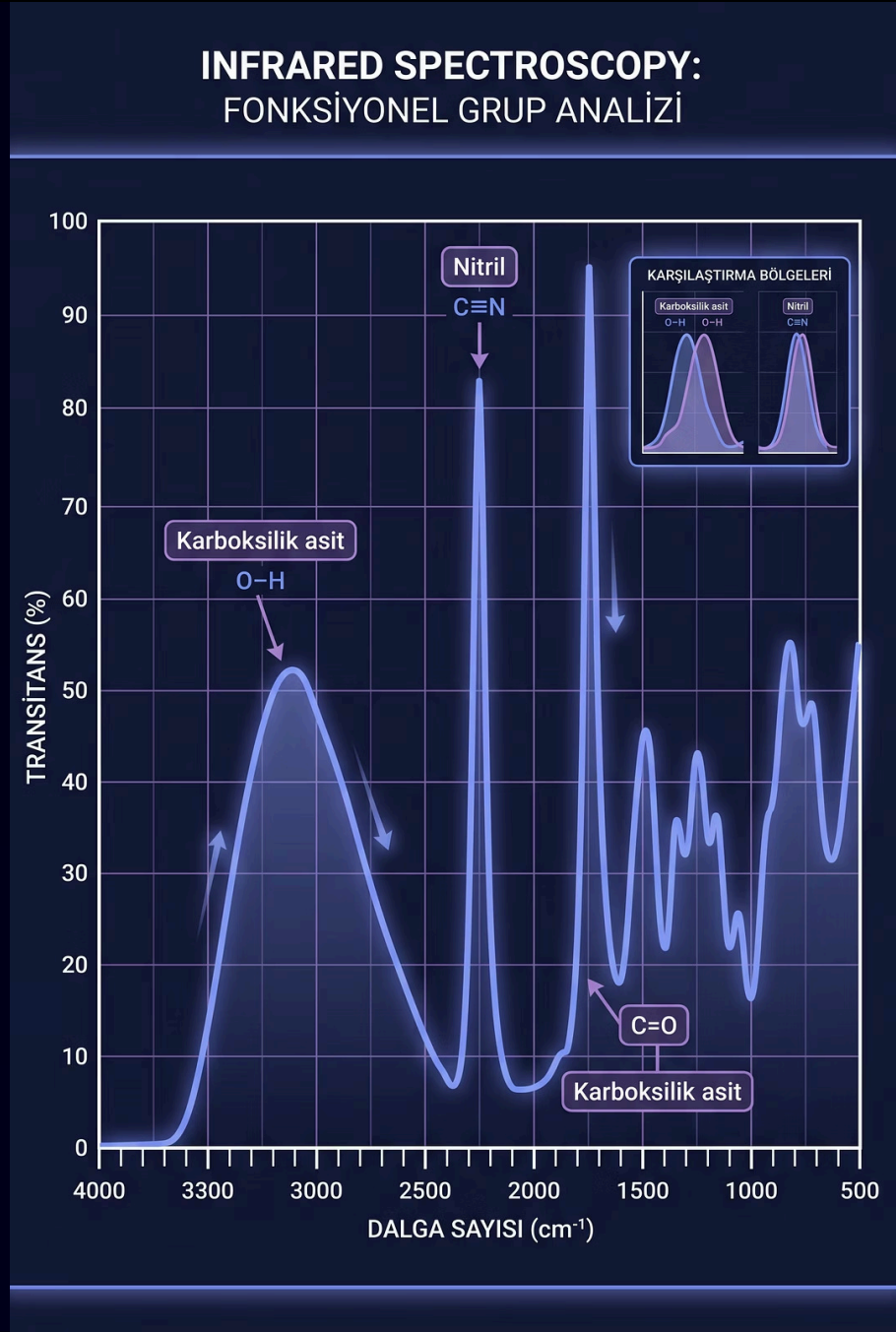
O-H gerilmesi: 2500–3300 cm^{-1} (geniş bant, hidrojen bağından kaynaklanır)

C=O: ~1710 cm^{-1} (keskin sinyal)

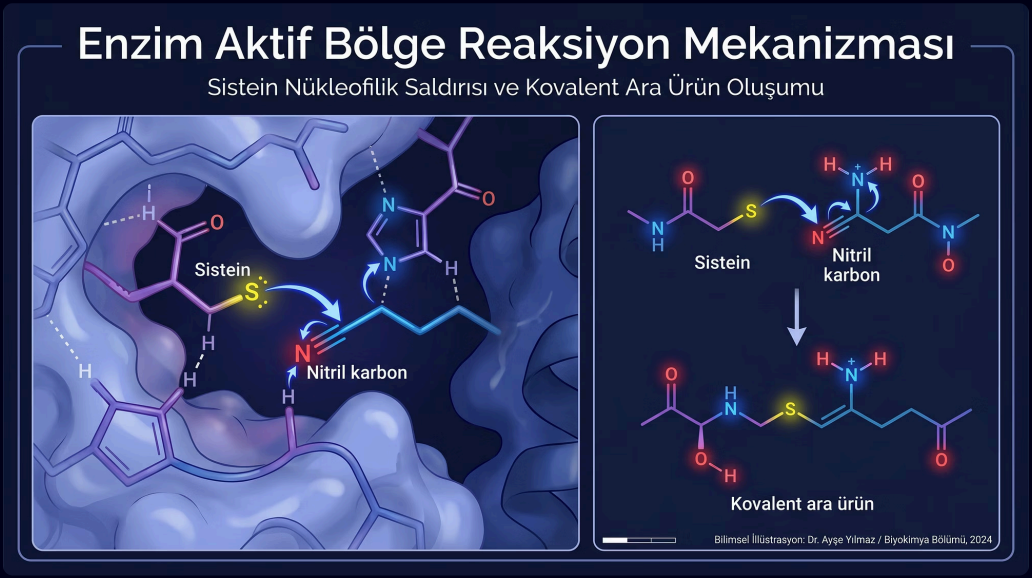
Nitriller

C≡N: 2200–2260 cm^{-1} (spektrumun "sessiz" bölgesinde izole sinyal)

Karmaşık karışımlar içinde bile parmak izi kadar net tanınmayı sağlar



QueF Enzimi: Biyolojik Nitril İndirgenmesi



Doğada nitril grubunu işleyen **QueF enzimi**, bilinen tek nitril redüktazdır.

01

Kovalent Saldırı

X-ışını kristalografisi çalışmaları, aktif bölgedeki Cys-55 (Sistein) amino asidinin nitril karbonuna saldırdığını ortaya koymuştur

02

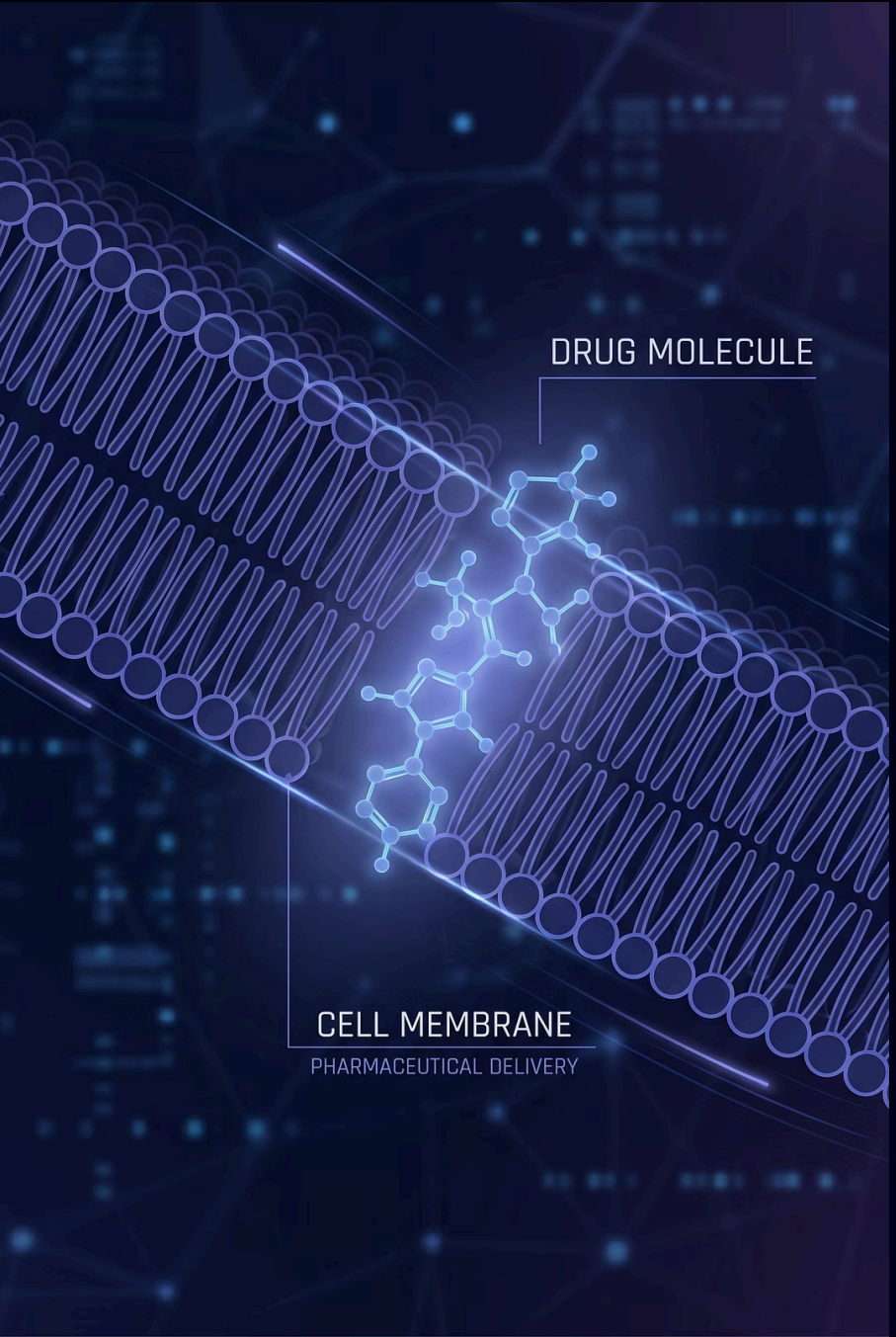
Tiyoimid Ara Ürünü

Kovalent bir **tiyoimid** ara ürünü oluşturulur

03

Olağanüstü Koşullar

Bu zorlu kimyasal işlem oda sıcaklığında ve saniyenin kesirleri içinde gerçekleştirilmektedir. Hiçbir sanayi prosesinin bu koşullarda rekabet edemeyeceği bu hassasiyet, sistemin derinliğini gözler önüne serer



İlaç Tasarımında Nitriller: Biyoizosterizm

Nitriller, ilaç tasarımında karboksil gruplarının veya halojenlerin işlevsel yedeği (biyoizoster) olarak konumlandırılmaktadır.

Membran Geçirgenliği

Karboksil grubuna kıyasla daha iyi membran geçirgenliği sağlayabilirler

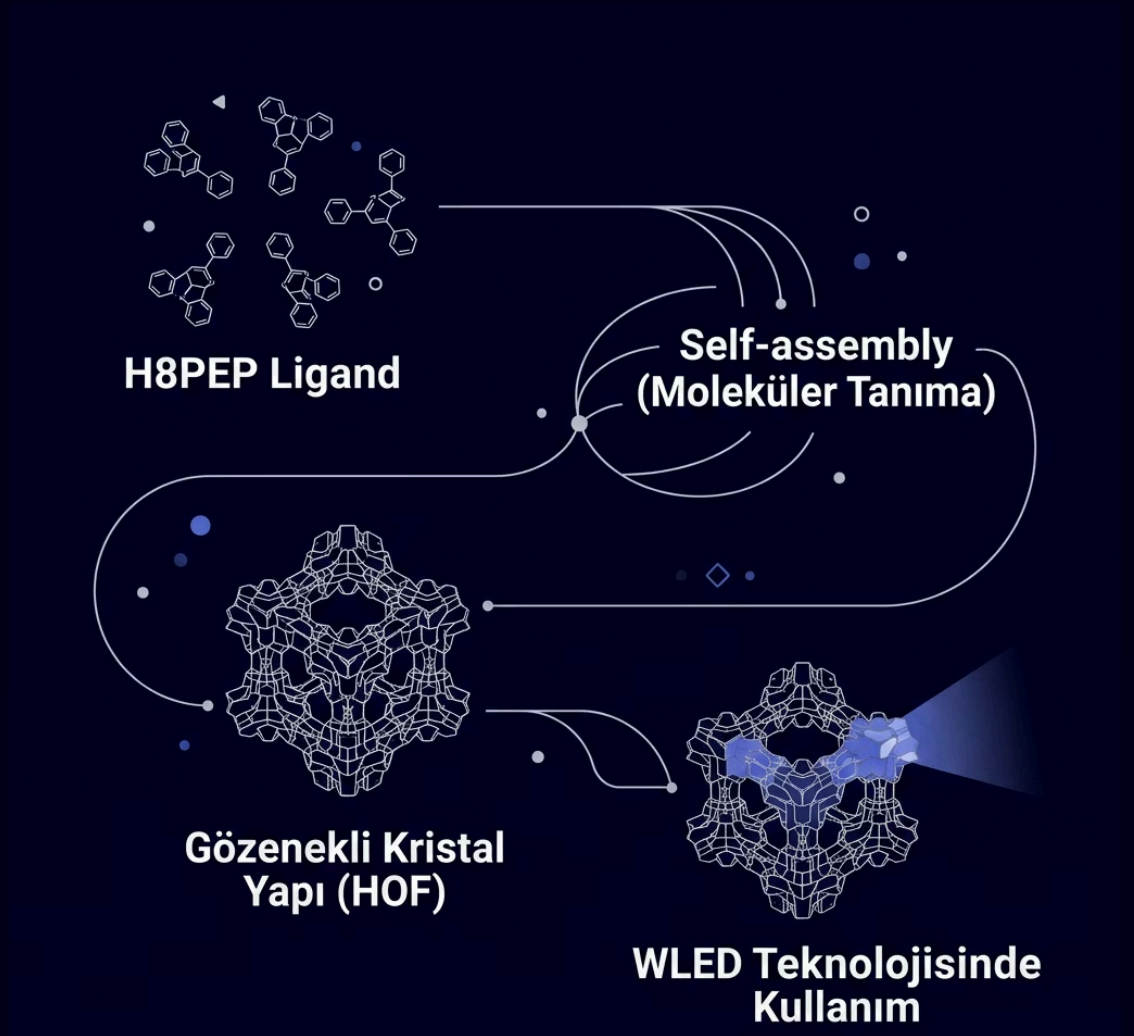
Metabolik Direnç

Metabolik yıkıma karşı direnç oluştururlar

"Warhead" Olarak Kullanım

"Warhead" (savaş başlığı) olarak kullanıldıklarında, aktif bölgedeki amino asitlerle geri dönüşümlü kovalent bağlar kurarak enzim aktivitesini modüle ederler

HOFs: Dimerleşme Yeteneğinin Malzeme Bilimine Taşınması



Karboksilik asitlerin dimerleşme kabiliyeti, malzeme biliminde gözenekli yapılar üretmek için işe koşulmaktadır.

HOF Yapıları

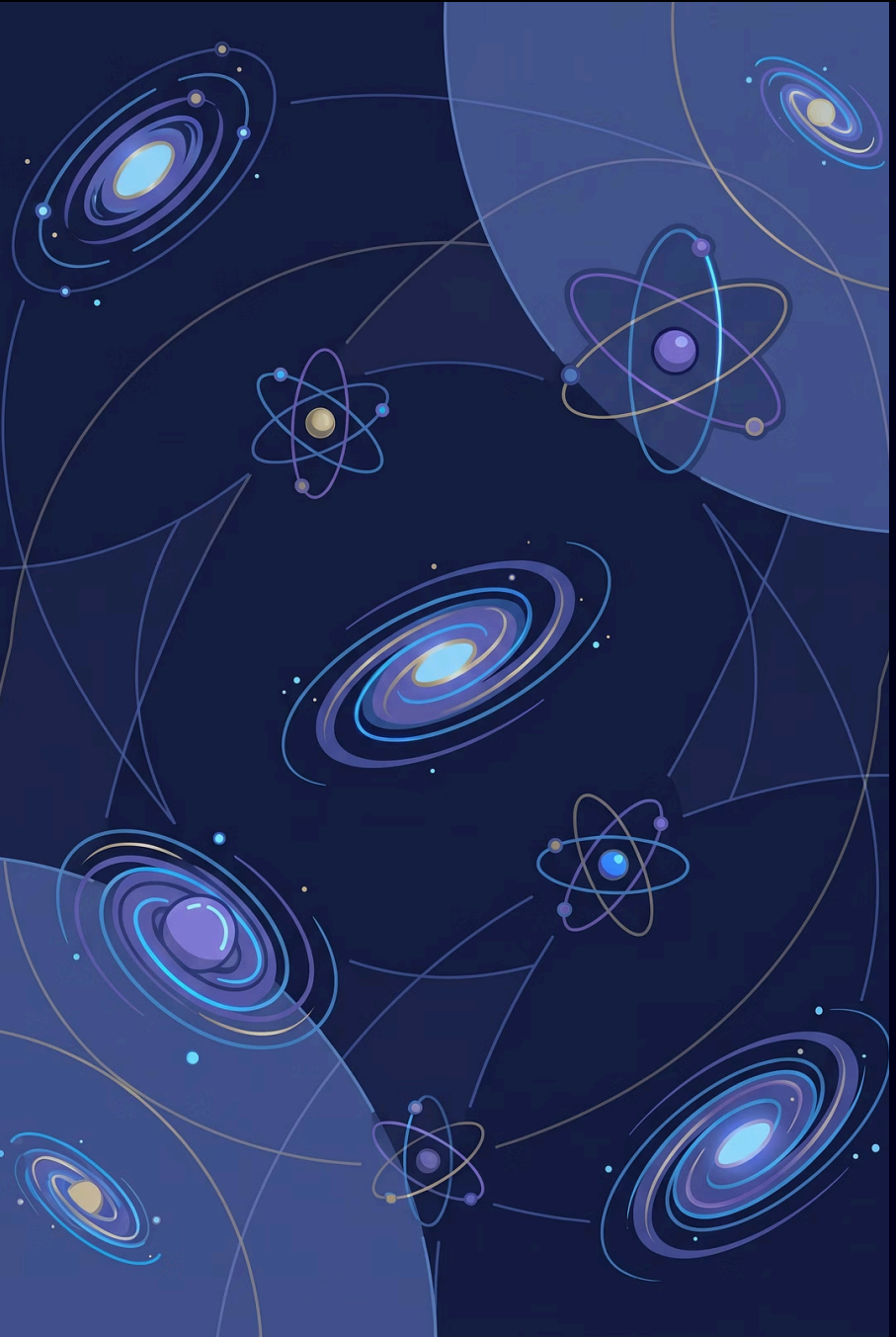
Özel tasarlanmış ligandlar (H8PEP gibi) kullanılarak oluşturulan **Hidrojen Bağlı Organik Çerçeveler (HOFs)**, moleküllerin birbirini tanıması (self-assembly) prensibiyle inşa edilir

WLED Teknolojisi

Bu yapılar, beyaz ışık yayan diyot (WLED) teknolojilerinde kullanılmaktadır

Ölçek Köprüsü

Atomik ölçekteki bir özellik — dimerleşme — makro ölçekte teknolojik bir araca dönüştürülmüştür



Dersin Sentezi: Atomdan Amaca

Bu derste incelenen veriler, atomik ölçekten makro ölçeğe uzanan bir bütünlüğü ortaya koymaktadır.

Rastlantı Değil, Tasarım

Asetat iyonundaki bağ uzunluklarının eşitlenmesi (rezonans), karboksilik asitlerin dimerleşerek sıvı fazı koruması ve nitrillerin lineer yapısının enzim tünellerine uyumu — bunların hiçbiri rastlantısal bir çarpışmanın ürünü değildir

Hassas Tertip

Karbon, azot ve oksijen gibi şuursuz atomların; tampon sistemleri, enzim tanıma mekanizmaları ve malzeme teknolojileri için bu kadar hassas bir uyum içinde tertip edilmesi, yalnızca ilim, irade ve kudret sahibi bir Sanatkâr'ın tasarımıyla açıklanabilir

Bilimin Sınırı

Bilimsel veriler bu hakikati desteklemekte; yorumu ise her araştırmacının vicdanına bırakmaktadır